

Роль метформина (Глиформина) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

Е.М. Клебанова, Ж.И. Варийчук

ДКЦ №1, Москва

По данным ВОЗ количество больных, страдающих сахарным диабетом, к 2010 году увеличится до 230 млн. человек., а к 2025 г. – возрастет 300 млн. Общее количество больных с сахарным диабетом в России за последние 10 лет увеличилось на 700 тыс., превысив 3 млн. больных [1]. Сахарный диабет типа 2 является гетерогенным заболеванием и на его долю приходится 80–90% всех больных, страдающих этим заболеванием [2]. При сахарном диабете выявляется высокая частота поражения сосудистой системы, что приводит к риску развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической почечной недостаточности, слепоте, гангрене нижних конечностей и является причинами ранней инвалидизации и высокой летальности.

Недостаточная компенсация углеводного обмена, состояние длительной гипергликемии являются одними из основных причин развития поздних сосудистых осложнений.

Длительная компенсация углеводного обмена и интенсивный контроль за уровнем гликемии уменьшает частоту возможных осложнений, что подтверждено результатами исследований DCCT (1993, UKPDS (1998) и ADVANCE (2008).

Более чем у 90% больных, страдающих сахарным диабетом типа 2, на момент манифестации заболевания имеется избыточная масса тела, что сопровождается прямой корреляцией между ее наличием и степенью выраженности инсулиновой резистентности [3]. При сахарном диабете типа 2 нарушения углеводного обмена сочетаются с выраженными изменениями липидного обмена, поэтому при оценке компенсации метаболических процессов необходимо учитывать и показатели состояния липидного обмена, которые относятся к факторам риска развития сосудистых осложнений.

В настоящее время адекватность терапии сахарного диабета типа 2 остается актуальным вопросом и направлена в первую очередь на нормализацию содержания глюкозы в крови, а также выбор оптимальных лекарственных средств, обладающих сахароснижающими и сосудистопротективными свойствами.

Известно, что лечение сахарного диабета типа 2 комплексное и включает в себя диетотерапию, физическую активность, обучение больного в созданных «школах», а также обучение принципам самоконтроля диабета, медикаментозную терапию, профилактику и лечение сосудистых осложнений.

Проведенные в последние годы исследования и разработка новых методов, позволяющих изучать патогенез заболевания, а также и действие лекарственных веществ на молекулярном уровне, показывает новые

неизвестные ранее положительные влияния различных препаратов на органы и ткани, что изменяет их роль в клинической практике.

Бигуаниды применяются для лечения сахарного диабета типа 2 почти 50 лет. Метформин, единственный лекарственный препарат из данной группы, который в настоящее время является основным в лечении сахарного диабета типа 2 и назначается как препарат первого ряда сразу при постановке диагноза (при отсутствии абсолютных противопоказаний). Благодаря проведенным интенсивным экспериментальным, клиническим фармакологическим исследованиям [4], его значимость в терапии сахарного диабета была пересмотрена в последнее время.

Установлено, что бигуаниды не оказывают влияния на секрецию инсулина, а в присутствии инсулина они увеличивают периферическую утилизацию глюкозы, уменьшают глюконеогенез, повышают утилизацию глюкозы кишечником, а также снижают повышенное содержание инсулина в сыворотке крови у больных, страдающих ожирением и сахарным диабетом типа 2. По данным некоторых авторов, бигуаниды оказывают незначительное аноректическое действие, а их применение в течение длительного периода положительно влияет на липидный обмен (снижение уровня холестерина, триглицеридов). Бигуаниды увеличивают количество GLUT-4, что проявляется в улучшении транспорта глюкозы через мембрану клетки и именно этим эффектом объясняется их потенцирующее влияние на действие инсулина.

Терапия метформином сопровождается умеренным снижением массы за счет уменьшения количества жировой ткани. Отмечено положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы: повышение фибринолиза, снижение уровня ингибитора-1-активатора плазминогена, пролиферации гладких мышечных клеток в сосудистой стенке *in vitro* и скорости атерогенеза у животных.

Кроме того, сравнительно часто при сахарном диабете отмечается повышение артериального давления, а на терапии метформином у больных сахарным диабетом достоверно снижается артериальное давление [5], которое является независимым фактором риска развития сосудистых осложнений.

Проведенными исследованиями установлено, что метформин достоверно уменьшает зону некрозу после перевязки левой коронарной артерии у экспериментальных животных, улучшает постишемическую реперфузию не только в эксперименте, но и у больных после острой транзиторной ишемии, а при его длительном

применении четко выявляется положительный эффект, подтверждаемый улучшением гемодинамики в мелких кровеносных и лимфатических сосудах [6]. Нарушение гемостаза при сахарном диабете типа 2 проявляются тромбозом и ДВС синдромом, что является следствием повышенной агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции [7].

Что же касается возможности развития лактатацидоза при приеме метформина, то метформин имеет преимущества, исходя из механизма его действия, перед другими бигуанидами. Он накапливается преимущественно в тонком кишечнике и в слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата.

При применении метформина для лечения больных сахарным диабетом лактатацидоз встречается редко. Так, по данным FDA в США с мая 1995 г. по 30 июня 1996 г. было зарегистрировано 5 случаев лактатацидоза на 100 000 больных, получавших этот препарат.

Метформин можно сочетать с приемом сульфонилмочевинных препаратов, позволяя лучше компенсировать углеводный обмен, что является основным условием профилактики поздних осложнений диабета. Метформин не снижает содержание глюкозы в крови ниже нормального ее уровня, вот почему при лечении больных сахарным диабетом этим препаратом отсутствуют гипогликемические состояния.

Учитывая тот факт, что подавляющее большинство пациентов с сахарным диабетом типа 2 имеют избыточную массу тела, основным условием успешности терапевтических мероприятий является ее снижение, что непременно влечет за собой снижение выраженности инсулинорезистентности. Однако, жировая ткань, представляющая собой основной источник энергии в организме (у взрослого человека в около 15 килограммах «запасено» более 110 тысяч ккал, что может обеспечить потребность организма в энергии в течение примерно 2 месяцев), как показали исследования последних лет, является эндокринной железой, секретирующей значительное количество гормонов и биологически активных пептидов, к которым относятся: лептин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), адипонектин, висфатин, резистин, интерлейкины (Ил) 6 и 8 [8] и др., большинство из которых влияют на повышение степени выраженности инсулиновой резистентности.

Известно, что инсулиновая резистентность при сахарном диабете типа 2 более выражена у больных, страдающих абдоминальным или висцеральным типом ожирения. Эти различия обусловлены неодинаковой экспрессией генов гормонов жировой ткани в абдоминальной и подкожной жировой клетчатке. Изучению влияния гормонов жировой ткани на метаболические процессы при сахарном диабете, а также влиянию медикаментозных вмешательств на изменение выработки тех или иных адипоцитокинов в последнее десятилетие уделяется очень большое внимание.

Одним из гормонов, образующимся в основном в жировой ткани, является лептин, который играет важную роль в регуляции баланса энергии в организме, способствуя снижению поглощения пищи, повышению расхода энергии и принимая участие в регуляции аппе-

тита (подавляя его) [9,10]. Данное действие лептина осуществляется через центральные механизмы (аркуатное ядро гипоталамуса) и посредством прямого влияния на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевого поведения.

Секреция лептина жировой тканью сопровождается повышением степени выраженности инсулиновой резистентности и этот эффект опосредуется непосредственным влиянием адренергической системы в периферических тканях [11].

Физиологическая функция лептина заключается, вероятнее всего, в предупреждении развития ожирения в условиях избыточного поступления пищи в организм. Снижение секреции лептина при голодании является своего рода сигналом для повышения поглощения пищи и, естественно, энергии. Изменение секреции лептина коррелирует с массой тела, но не с показателями расхода энергии, о чем свидетельствуют проведенные исследования [12].

Установлено [13], что у больных сахарным диабетом содержание лептина в плазме крови натощак незначительно изменяется в ответ на стимулирующие влияния. К таким стимулирующим соединениям относятся и пероральные сахароснижающие сульфонилмочевинные препараты, в ответ на действие которых концентрация лептина в плазме крови незначительно повышается при повышении содержания инсулина в плазме крови [14].

Два цитокина (ФНО- α и Ил-6), образующиеся в жировой ткани, также могут влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов (ФНО- α и Ил-6, а также С-реактивного белка) позволили высказать предположение об определенной роли воспаления в патогенезе инсулиновой резистентности. Считается, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома инсулиновой резистентности, а указанные цитокины – предикторами сосудистых осложнений диабета [15]. Повышение содержания ФНО- α в сыворотке крови сочетается с наличием ожирения, инсулиновой резистентностью, увеличением концентрации С-реактивного белка и Ил-6, а также ускорением апоптоза [16]. ФНО- α является цитокином и его ген экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение ФНО- α из клеток жировой ткани такое же, как и его высвобождение из моноцитов или макрофагов [17]. Повышение экспрессии гена ФНО- α в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности инсулиновой резистентности, что позволило считать, что этот цитокин является одним из ключевых медиаторов ее развития. Это антиинсулиновое действие ФНО- α является следствием его влияния на снижение экспрессии GLUT-4 и ингибирования тирозинкиназы рецепторов к инсулину в клетках и тканях-мишенях [18].

В патогенезе инсулиновой резистентности принимает участие и ФНО- α , уровень которого в жировой ткани коррелирует с массой жировой ткани и гиперинсулинемией. Если лептин и ФНО- α способствуют развитию инсулиновой резистентности и их содержа-

ние в сыворотке крови и тканях прямо коррелирует со степенью выраженности инсулиновой резистентности, то концентрация адипонектина в плазме крови имеет отрицательную корреляцию с инсулиновой резистентностью и эти взаимоотношения имеют более четкую связь, что позволяет считать циркулирующий уровень адипонектина маркером инсулиновой резистентности и риска развития ангиопатий [19].

Большое значение отводится адипонектину в регуляции биологического действия инсулина и состояния энергетического гомеостаза в организме. Снижение экспрессии гена адипонектина в жировой ткани и уровня адипонектина в плазме или сыворотке крови наблюдается у больных, страдающих сахарным диабетом типа 2, ожирением и ИБС [20–22]. Содержание адипонектина в плазме крови практически здоровых лиц имеет положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину и отрицательную корреляцию с концентрацией инсулина в сыворотке крови натощак [23,24]. Уровень адипонектина в сыворотке крови, также как и лептина у лиц при ограничении или при избытке приема пищи (нервная анорексия или булимия) четко коррелирует с пищевым состоянием организма.

Адипонектин оказывает биологический эффект посредством комплексообразования с рецепторами двух типов, приводя к повышению как активности АМФ киназы, так и активности PPAR α [25], что сопровождается снижением массы тела без уменьшения приема пищи, увеличением окисления жирных кислот в скелетных мышцах и печени, а также снижением их уровня в сыворотке крови. Наряду с этим наблюдается уменьшение содержания глюкозы в крови без увеличения секреции инсулина, а также снижения содержания триглицеридов в мышцах и печени, что является свидетельством повышения чувствительности тканей к инсулину и снижению инсулиновой резистентности. Наблюдаемое под влиянием адипонектина уменьшение экспрессии адгезивных молекул эндотелиальными клетками сосудов и скорости образования количества цитокинов макрофагами позволяет считать, что адипонектин относится к антиатерогенным эндогенным соединениям, а сниженное содержание адипонектина в сыворотке крови больных сахарным диабетом типа 2 сочетается с ухудшением эндотелий–зависимой вазодилатацией сосудов [26,29]. Улучшение состояния углеводного обмена у больных сахарным диабетом типа 2 и снижение инсулиновой резистентности сочетается с повышением концентрации адипонектина в плазме крови [27]. Адипонектин является ключевой молекулой, препятствующий развитию метаболического синдрома в связи с наличием антиатерогенных и инсулиномиметических свойств, и его влиянием на окисление липидов. Частота метаболического синдрома встречается чаще у лиц с низким содержанием адипонектина в плазме крови по сравнению с лицами общей популяции [28].

У больных сахарным диабетом типа 2 [26] содержание адипонектина в сыворотке крови статистически ниже по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Результаты указанных и других исследований показывают, что содержание адипонектина в сыворотке или

в плазме крови имеет обратную корреляцию с триглицеридами, атерогенным индексом, ApoB или ApoE и положительную корреляцию с холестерином ЛВП и уровнем ApoA–1.

Адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами, а высвобождаясь в системную циркуляцию, он накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и участвует в антиатерогенном процессе путем подавления связывания моноцитов с клетками эндотелия и снижения экспрессии молекул адгезии.

Многофакторный патогенез нарушений регуляторных механизмов при сахарном диабете является поводом для дальнейшего изучения паракринных и эндокринных взаимодействий различных цитокинов в организме. Применение сахароснижающих препаратов разных групп также имеют различные механизмы, оказывающие влияние на эти процессы.

Многочисленные исследования последних лет доказали положительный эффект бигуанидов на углеводный и липидный метаболизм. В экспериментальных и клинических наблюдениях показаны также эффекты метформина на секрецию гормонов жировой ткани.

Нами проведено открытое, несравнительное, неконтролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Глиформин (метформин) производства ОАО «Акрихин» и его влиянию на состояние углеводного, липидного обмена, а также на секрецию гормонов жировой ткани у больных сахарным диабетом типа 2.

Материалы и методы

В исследование включались больные сахарным диабетом типа 2 в возрасте от 18 до 75 лет с длительностью заболевания не менее 1 года, с ИМТ \geq 27 (табл. 1).

Критериями исключения являлось комбинированная с инсулином сахароснижающая терапия, предшествующий прием глибенкламида, антиоксидантов и витаминных комплексов, содержащих вит. Е и никотиновую кислоту, наличие сердечной и легочной недостаточности, нарушение функции почек и печени, наличие беременности, острых респираторных, хирургических и других заболеваний, протекающих с температурой.

Пациентам после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании проводилось определение содержания общего холестерина, триглицеридов, мочевины, креатинина, печеночных ферментов, глюкозы, HbA $1c$, а также уровней лептина, адипонектина и FНО– α до и через 3 месяца приема Глиформина (период активного лечения). Средняя суточная доза препарата составляла 1500 мг/сут.

Функциональная активность β -клеток (ФАБ) рассчитывалась по формуле: $20 \times \text{ИРИ}/\text{глюкоза}$ (ммоль/л) – 3,5

Индекс инсулинорезистентности (ИИР) рассчитывался по формуле: глюкоза (ммоль/л) \times ИРИ/22,5

Функциональная активность β -клеток (ФАБ) рассчитывалась по формуле: $20 \times \text{ИРИ}/\text{глюкоза}$ (ммоль/л) – 3,5

Индекс инсулинорезистентности (ИИР) рассчитывался по формуле: глюкоза (ммоль/л) \times ИРИ/22,5

Результаты и их обсуждение

В ходе поведенного исследования, несмотря на тот факт, что период проведения исследований выпал на декабрь 2009 – март 2010 гг., отмечена выраженная положительная динамика в гликемическом контроле.

Отмечена хорошая переносимость препарата больными и высокая безопасность, что подтверждено отсутствием побочных эффектов и клинически-значимых изменений в лабораторных показателях.

Терапия Глиформином сопровождалась статистически достоверным снижением индекса массы тела (с 32,37 кг/м² до 31,63 кг/м²; p=0,02).

Результаты исследований по динамике углеводного обмена, содержания иммунореактивного инсулина (ИРИ), С – пептида, ФАБ и ИИР представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных, на фоне терапии Глиформином наблюдалось статистически достоверное снижение гликемии натощак и уровня гликозилированного гемоглобина (среднее снижение уровня HbA1c составило 0,68%).

Статистически достоверное снижение уровня С – пептида и повышение индекса ФАБ сопровождалось повышением уровня ИРИ и незначительным ростом индекса ИР, что может являться проявлением погрешности в диете за период наблюдений.

На фоне проводимой терапии Глиформином определялось содержание холестерина, триглицеридов, а также гормонов жировой ткани – лептина, адипонектина

и ФНО-α, у больных сахарным диабетом 2 типа. Динамика данных показателей представлена в таблице 3.

Из полученных данных видно, что на фоне терапии Глиформином отмечается статистически достоверное снижение уровня холестерина, триглицеридов, а также статистически достоверное снижение ФНО-α и повышение уровня адипонектина и лептина.

Можно предположить, что улучшение компенсации углеводного обмена у обследованных больных на фоне приема Глиформина является не только прямым влиянием на улучшение поглощения глюкозы периферическими тканями, но и за счет уменьшения секреции некоторых гормонов жировой ткани, а именно ФНО-α. Повышение уровня секреции адипонектина является очень важным положительным эффектом приема метформина (Глиформина), что еще раз показывает позитивное влияние метформина на снижение инсулинорезистентности и улучшение липидного метаболизма. Назначение метформина является оправданным на всех этапах медикаментозной терапии сахарного диабета, особенно у пациентов и избыточной массой тела и висцеральным типом отложения жировых депо.

Выводы

1. Таким образом, проведенные исследования показывают, что Глиформин обладает выраженным антигипергликемическим эффектом, способствует улучшению компенсации углеводного обмена, что сопровождается статистически достоверным снижением гликемии и уровня гликозилированного гемоглобина крови.

2. Применение Глиформина у больных сахарным диабетом типа 2 способствует снижению уровня общего холестерина и триглицеридов, повышению функциональной активности β-клеток поджелудочной железы.

3. Терапия Глиформином сопровождается влиянием на секрецию гормонов жировой ткани, способствуют снижению ФНО-α и повышению уровня адипонектина, тем самым понижая риск развития сосудистых осложнений.

Результаты проведенных нами исследований под-

Таблица 1. Характеристика исследуемой популяции пациентов

	27	
Общее число пациентов	муж	12
	жен	15
	57,6	
Средний возраст, лет	муж	57,42
	жен	57,8
	3,0	
Средний стаж СД2, лет	муж	2,4
	жен	3,4

Таблица 2. Динамика показателей углеводного обмена, содержания ИРИ, С-пептида в сыворотке крови, ФАБ и ИИР у больных сахарным диабетом типа 2 на фоне приема Глиформина

Показатели	Исходно	Через 3 месяца после лечения	p
Гликемия натощак (ммоль/л)	8,62±2,93	7,96±2,9	<0,05
HbA1c (%)	7,64±1,68	6,96±0,86	<0,05
ИРИ (мкЕД/мл)	13,26±9,48	15,11±15,03	<0,05
С-пептид (нг/мл)	2,41±1,06	2,37±0,86	<0,05
Индекс ФАБ	70,38±67,13	79,53±92,67	<0,05
Индекс ИР	5,04±4,01	6,27±8,8	<0,05

Таблица 3. Изменение содержания холестерина, триглицеридов, лептина, адипонектина и ФНО-α на фоне терапии Глиформином

Показатели	Исходно	Через 3 месяца терапии	p
Холестерин (моль/л)	6,20±1,48	6,07±1,2	<0,05
Триглицериды (моль/л)	2,94±0,66	2,84±0,38	<0,05
Лептин (нг/мл)	28,51±22,5	29,27±22,58	<0,05
Адипонектин (мкг/мл)	7,37±3,71	8,06±5,31	<0,05
ФНО-α (пг/мл)	17,18±18,56	15,08±16,3	<0,05

тверждают, что содержание адипонектина в сыворотке или в плазме крови имеет обратную корреляцию с триглицеридами, адипонектин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, увеличивает окисление жира на периферии, снижает уровень СЖК в крови, уменьшая внутриклеточное содержание триглицеридов в печени и мышцах.

4. Повышение уровня лептина и ИРИ у больных сахарным диабетом типа 2 за данный период наблюдения (декабрь – март 2010 г.) могут объясняться результатом несоблюдения диетических рекомендаций и являться следствием неизбежных погрешностей в диете.

Литература

1. Галстян Г.Р. Сахарный диабет 2 типа: инсулиновые аналоги и достижения целевой гликемии. VII Московский городской съезд эндокринологов «Эндокринология Столицы-2010», материалы съезда, стр.37.
2. Amos A.F., McCarthy D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // *Diabet Med.* – 1997. – Vol. 14(Suppl.5). – P. S1–S85.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнистая В.М., Влияние метформина на показатели перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа // *Клин. Фармакол. и терапия* – 2001 – №4 – С.89–90
4. Wiernsperger N., Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes // *Diabetes Metab.* – 1999. – Vol. 25. – P. 110–127
5. Sundaresan P, Lykos D, Daher A et al., Comparative effects of glibenclamide and metformin on ambulatory blood pressure and cardiovascular reactivity in NIDDM, *Diabetes Care*, 1997, 20, 692–697
6. Sirtori C.R., Pasik C., Re-evaluation of a biguanide, metformin: mechanism of action and tolerability // *Pharmacol Res* – 1994 – Vol. 30 – P. 197–228.
7. Colwell J. A., Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus // *Diabetes.* – 1993. – Vol. 42. – P. 8–11
8. Bruun J.S., Lihn A.S., Madan A.K. et al., Higher production of IL-8 in visceral vs subcutaneous adipose tissue. Implication of noneadipose cells in adipose tissue // *Amer. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2004 – Vol. 286 – P. E8–E13
9. Wiernsperger N., Membrane physiology as a basis for the cellular effects of metformin in insulin resistance and diabetes // *Diabetes Metab.* – 1999. – Vol. 25. – P. 110–127
10. Matson C.A., Wiater M.F., Weigle D.S., Leptin and the regulation of body adiposity // *Diabetes Rev.* – 1996 – Vol. 4 – P. 488–508.
11. Bray G.A., York D.A., Leptin and clinical medicine – a new piece in the puzzle of obesity // *J Clin Endocrinol Metab* – 1998 – Vol. 82 – P. 2771–2776.
12. Pittas A.G., Joseph N.A., Adipocytokines and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 447–452.
13. Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al., Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure // *J Clin Endocrinol Metab* – 1997 – Vol. 82 – P. 3647–3654.
14. Liu J., Askari H., Dagogo-Jack S., Basal and stimulated plasma leptin in diabetic subjects // *Obes Res* – 1999 – Vol. 7 – P. 537–544.
15. Nagasaka S., Ishikawa S., Nakamura T. et al., Association of endogenous insulin secretion and mode of therapy with body fat and serum leptin levels in diabetic subjects // *Metabolism* – 1998 – Vol. 47 – P. 1391–1396.
16. Festa A., D'Agostino R., Howard G. et al., Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis study (IRAS) // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 42–47.
17. Coppack S. W., Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc Nutr Soc* – 2001 – Vol. 60 – P. 349–356.
18. Sewter C. P., Digby J. E., Blows F. et al., Regulation of tumor necrosis factor- α release from human adipose tissue in vitro // *J Endocrinol* – 1999 – Vol. 163 – P. 33–38.
19. Rosen E.D., Spiegelman B.M., Tumor necrosis factor as a mediator of insulin resistance of obesity // *Curr Opin Endocrinol Metab* – 1999 – Vol. 6 – P. 170–176.
20. Pittas A.G., Joseph N.A., Adipocytokines and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 447–452.
21. Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K. et al., Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochem Biophys Res Commun* – 1999 – Vol. 257 – P. 79–83.
22. Hotta K., Funahashi T., Arita Y. et al., Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2000 – Vol. 20 – P. 1595–1599.
23. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S. et al., Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // *J Clin Endocrinol Metab* – 2001 – Vol. 86 – P. 1930–1935.
24. Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al., Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein – cholesterol, independent of body

mass index, in the Japanese population // *Clin Sci* – 2002 – Vol. 103 – P. 137–142.

25. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C. et al., Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism // *Diabetes* – 2003 – Vol. 52 – P. 239–243.
26. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y. et al., Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // *Nature* – 2003 – Vol. 423 – P. 762–769.
27. Tan K.C.B., Xu A., Chow W.S. et al., Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation // *J Clin Endocrinol Metab* – 2004 – Vol. 89 – P. 765–769.
28. Gottsater A., Szelag B., Kangro M. et al., Plasma adiponectin and serum advanced glycosylated end-products increase and plasma lipid concentrations decrease with increasing duration of type 2 diabetes // *Eur J Endocrin* – 2004 – Vol. 151 – P. 361–366.
29. Kumada M., Kihara S., Sumitsuji S. et al., Coronary artery disease association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2003 – Vol. 23 – P. 85–89.

Верный ход определяет результат



Глидиаб®МВ

Диаглитазон®

Глимекомб

Глидиаб®

Глиформин®500

Глиформин®850

Глиформин®1000

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК – ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

ОАО «АКРИХИН»
142450 г. Старая Купавна, Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

